

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİNDE MİKROALBÜMİNÜRİ
SIKLIĞI

Dr. Mehmet COŞKUN

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR.MEHMET EMİN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2010

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Doç. Dr. Alpaslan TUZCU, Doç.Dr. Muhsin KAYA, Yrd. Doç. Dr. Deniz GÖKALP, Yrd. Doç. Dr. Hasan KAYABAŞI ve Yrd. Doç. Dr. M.Ali KAPLAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na,

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Güçlerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerim'e, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, ihtisas süremde bütün sıkıntılarıma katlanan sevgili eşim'e ve aramıza katıldığı günden beri mutluluğumuzu katlayan biricik oğlum'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Mehmet COŞKUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	4
TABLolar VE ŞEKİLLER	6
1- GİRİŞ VE AMAÇ	7
2- GENEL BİLGİLER	9
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	9
2.1.1. Tanım ve Evreleme	9
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Etiyoloji	11
2.1.4. Fizyopatoloji	13
2.1.5. Klinik ve laboratuvar bulguları	14
2.2. Komplikasyonlar	15
2.3. KBY'nin tedavisi	24
2.4. KBH'nın İlerlemesine Neden Olan Sekonder Faktörler	24
2.5. Mikroalbuminüri	27
3- MATERYAL VE METOD	34
4- BULGULAR	35
5- TARTIŞMA	43
6- ÖZET	46
7-SUMMARY	47
8- KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
DM:	Diabetes Mellitus
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
NKF:	National Kidney Foundation
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
HT:	Hipertansiyon
GİS:	Gastro İntestinal Sistem
HD:	Hemodiyaliz
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
K:	Potasyum
T4:	Tiroksin
GÖR:	Gastro Özofageal Reflü
KV:	Kardiyo Vasküler
KVH:	Kardiyo Vasküler Hastalık
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
i PTH :	İmmünreaktif Paratiroid Hormon
AGEs:	Advanced Glycation End Products
PD:	Periton Diyalizi
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
P:	Fosfor
Na:	Sodyum
Ca:	Kalsiyum
Fe:	Demir

CRP:	C Reaktif Protein
TGF-β:	Transforming growth faktör beta
PDGF:	Platelet derived growth faktör
RAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
PAI-1:	Plazminojen aktivator inhibitör-1
İAA:	İdrar albumin atılımı
Ig M:	İmmünglobulin M
Ig G:	İmmünglobulin G
AAH:	Albümün atılım hızı
NHANES:	National Health ve Nutrition Examination Survey
ADA:	Amerikan Diabet Birliği
NICE:	İngiltere Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü

TABLÖLAR

Tablo 1: KBH Evrelemesi	10
Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonunu Etkileyen Faktörler	11
Tablo3: Amerika ve Avrupa’da KBH etyolojisi	12
Tablo 4: Ülkemizde yeni HD hastalarında etyoloji	12
Tablo 5: Ülkemizde mevcut HD hastalarında etyoloji	13
Tablo 6: Türkiyedeki mevcut hemodiyaliz hastalarındaki Hipertansiyon sıklığı	16
Tablo 7: KBH’ da Anemi sebepleri	18
Tablo 8: Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albümin düzeyleri	20
Tablo 9: KBH ‘da görülen Nörolojik Komplikasyonlar.	23
Tablo 10: KBH’ da sıklığı artan GIS hastalıkları.	23
Tablo 11: Üriner albümin atılma kategorilerinin tanımları	28
Tablo 12: Mikroalbüminürinin önemi	30
Tablo 13: Renal albümin atılım hızını etkileyen parametreler	31
Tablo 14: Hastaların etyolojik dağılımı	35
Tablo 15: Evrelere göre etyolojik dağılım	35
Tablo 16: Evrelere göre proteinüri dağılımı	36
Tablo 17: Evrelere göre albüminüri dağılımı	36
Tablo 18: Evrelere göre hastaların demografik özellikleri, kan basınçları ve GFR ölçümleri	37
Tablo 19: Evrelere göre hastaların biyokimyasal özellikleri	38
Tablo 20: Evrelere göre Hastaların hematolojik özellikleri ve CRP değerleri	38
Tablo 21: Proteinüri ile yaş arasındaki ilişki	38
Tablo 22: Proteinüri ile cinsiyet arasındaki ilişki	39
Tablo 23: Proteinüri ile kan basıncı arasındaki ilişki	39
Tablo 24: Proteinüri ile kreatinin arasındaki ilişki	39
Tablo 25: Proteinüri ile hemoglobin arasındaki ilişki	40
Tablo 26: Proteinüri ile CRP arasındaki ilişki	40
Tablo 27: Albüminüri ile yaş arasındaki ilişki	40
Tablo 28: Albüminüri ile cinsiyet arasındaki ilişki	41
Tablo 29: Albüminüri ile kan basıncı arasındaki ilişki	41
Tablo 30: Albüminüri ile kreatinin arasındaki ilişki	41
Tablo 31: Albüminüri ile hemoglobin arasındaki ilişki	42
Tablo 32: Albüminüri ile CRP arasındaki ilişki	42
Tablo 33: GFR, proteinüri ve albüminüri arasındaki korelasyon	42

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hastaların proteinüri dağılımı	36
Şekil 2: Hastaların albüminüri dağılımı	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği, böbrekle ilgili veya böbrek dışı bir nedene bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybolması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Böbrek yetmezliği böbreğin primer bir hastalığına bağlı olabileceği gibi multisistem bir hasar içinde böbreğin de zedelenmesine bağlı olabilir.

Kronik böbrek hastalığının ilerleyici karakterde olmasında altta yatan renal hastalığın yanı sıra sekonder faktörler de böbrek yetmezliğinin ilerleme hızının belirlenmesinde büyük önem taşır. Bu faktörler; sistemik hipertansiyon, kalsiyum-fosfat metabolizması ve hiperparatroidi, intraglomerüler hipertansiyon, hiperlipidemi, asidoz, anemi olarak özetlenebilir. Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte protein yıkım ürünleri birikerek sekonder faktörlere doğrudan ve dolaylı olarak katkıda bulunur.

Proteinüri tek başına böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur. Fazla protein alımının GFH'ni artırıp proteinüriyi şiddetlendirerek uzun dönemde glomerüloskleroze yol açtığı deneysel çalışmalarda ve insanlarda gösterilmiştir (1). Protein alımının kısıtlanması bozulmuş olan böbrek hemodinamisini düzeltir, sonuçta proteinüriyi ve böbrek parankiminde fibrozis gelişimini azaltarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır (2). 1980'li yılların başında da mikroalbuminürinin, sonrasında klinik proteinüri ve aşikar nefropati gelişebileceğine ilişkin bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (3).

Mikroalbuminüri standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 300 mg/24 h altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde (30–300 mg/24 h saat veya 20–200 µg/dk arası) albuminin idrarda çıkması olarak tarif edilir. Klinik proteinüri ise albumin atılım hızı değerinin 300 mg/24 h veya 200 µg/dk sınırının üzerinde olmasıdır (4,5). İdrarda protein bulunması renal hastalığın çok önemli bir göstergesidir.

Mikroalbuminüri, nefropati gelişiminde ve koroner arter hastalığını öngörmede başvurulabilecek önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. Üriner albumin atılımı glomerül geçirgenliğini yansıtır ve idrardaki albumin atılımının artması renal hasarın arttığının göstergesidir (6). Günde 30–300 mg albuminin idrarla atılması olarak tanımlanan mikroalbuminüri, renal hasarın ve proteinüri ile birlikte ilerleyici renal yetersizliğin erken dönem belirticidir (7,8). Mikroalbuminüri, aynı zamanda kardiyovasküler ölümün de erken göstergesidir (6).

Mikroalbuminürinin ayrıca diyabetik mikrovasküler komplikasyon, glomerüllerde yapısal hasar ve tahribat, sol ventrikül hipertrofisi ve işlev bozukluğu, endotel işlev bozukluğu, CRP yükselmesi, anormal lipid profili, hipertansiyon ve kan basıncının gece

düşmemesi, insülin direnci, santral obezite ve sigara içme ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada bu bilgilerden yola çıkarak kronik böbrek hastalığı evrelerinde mikroalbüminüri sıklığı ve ilişkili olduğu risk faktörlerini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının progresif ilerleyici kaybı ile karakterize olan bir sendromdur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. Nedene bakmaksızın 3 ay veya daha uzun süre böbrek hasarı veya Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <60 ml/dk/1.73 m² olması olarak tanımlanır. K/DOQI kılavuzları KBH' nı 5 evreye sınıflandırır (13). (Tablo 1) Böbrek yetmezliği, fonksiyon gören toplam nefron sayısı % 30'un altına düştüğünde ortaya çıkar ve bu sayı %10'un altına düştüğünde ise üremik sendrom tablosu yerleşir (9).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Öte yandan, böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır (10). Yakın zamana kadar, tanımlanmasındaki yetersizlikler ve standardizasyon eksiklikleri, KBH'nın gerçek sıklığının anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz olup yetmezliği gruplamak üzere saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak ampirik olarak belirlendiğinden yakın zamana kadar KBH'nın gerçek sıklığı anlaşılamamıştır (11). Cockcroft ve Gault tarafından geliştirilmiş olan bir formül ile hesaplanan GFH, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini, sadece serum kreatinine göre daha doğru olarak göstermektedir (12). NKF (National Kidney Foundation) tarafından önerilen ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma grubunun geliştirdiği formül Cockcroft-Gault'inkine göre renal fonksiyonu daha doğru olarak göstermektedir (13).

*** Cockcroft-Gault formülü

$$CCr \text{ (ml/dk)} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times Cr \text{ (Kadınlarda } \times 0.85)$$

Tablo 1: KBH Evrelemesi.

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR; böbrek hasarının bazı bulgularını yansıtan mikroalbüminüri/proteinüri, hematüri, veya histolojik değişiklikler	GFR $\geq$ 90 mL/dk/1.73 m ²
2	GFR’de hafif derecede azalma	GFR 89–60 mL/dk/1.73 m ²
3	GFR’de orta derecede azalma	GFR 59–30 mL/dk/1.73 m ²
4	GFR’de ağır derecede azalma	GFR 29–15 mL/dk/1.73 m ²
5	Yaşamı devam ettirmek için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavisinin düşünüldüğü evre	GFR <15 mL/dk/1.73 m ²

2.1.2. Epidemiyoloji

Erken ve orta derecedeki KBH’ı genellikle asemptomatik olduğundan dolayı toplum arasındaki KBH’ın gerçek prevalansı ve insidansını belirlemek zordur. Türkiye için Türk Nefroloji Derneği’nin (TND) kayıtlarına dayanan veriler bulunmaktadır. Toplam 621 merkezden alınan bilgilere göre, 2006 yılında Türkiye’de SDBY prevalansı milyonda 578, insidansı milyonda 189 bulunmuştur. Hemodiyaliz (HD) programında olan hasta sayısı 33.950, periton diyalizi (PD) programında olan hasta sayısı 4.103’tür (11). İngiltere’de RRT (Renal Replasman Tedavisi) ile tedavi edilen SDBY insidansı yılda, her 1 milyon popülasyonda yaklaşık 100 yeni hastadır (14). Bunun, yılda %5 -%8 yükseldiği tahmin edilmektedir fakat halen Avrupa ortalaması (yılda yaklaşık 129/her 1 milyon popülasyonda) ve Amerika ortalamasının (yılda yaklaşık 333/her 1 milyon popülasyonda) altındadır (15). Tedavi maliyetinin ise 2002’de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (16). 2010 yılına kadar dünya çapında 2 milyondan fazla kişi 1 trilyon \$ maliyetle RRT ile tedavi edilecektir (17). SDBY insidansındaki gelişmiş ülkelerdeki ve gelişmiş ülkeler arasındaki bu eşitsizlikler ırk ve etnik farklılık ile birlikte hipertansiyon ve diyabetin prevalansındaki farklılıklardan gelir. Dünya çapında SDBY’likli hastalardaki artış, nüfusun yaşlanmasını ve tip 2 DM’ nin küresel epidemisini yansıtır.

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonunu Etkileyen Faktörler.

<i>Başlangıç Markerları ve Faktörleri</i>	<i>Progresyon Marker ve Faktörleri</i>
	Modifiye edilemeyen faktörler
Obezite	Yaş
Dislipidemi	Cinsiyet
Sigara	İrk
HT	Genetik
	Renal kitle kaybı
	Modifiye edilebilir faktörler
	HT
	Proteinüri
	Lipidler
	Glisemi
	Obezite
	Hiperürisemi
	Sigara
	Alkol
	Kafein
	Analjezik ve NSAII

2.1.3. Etiyoloji

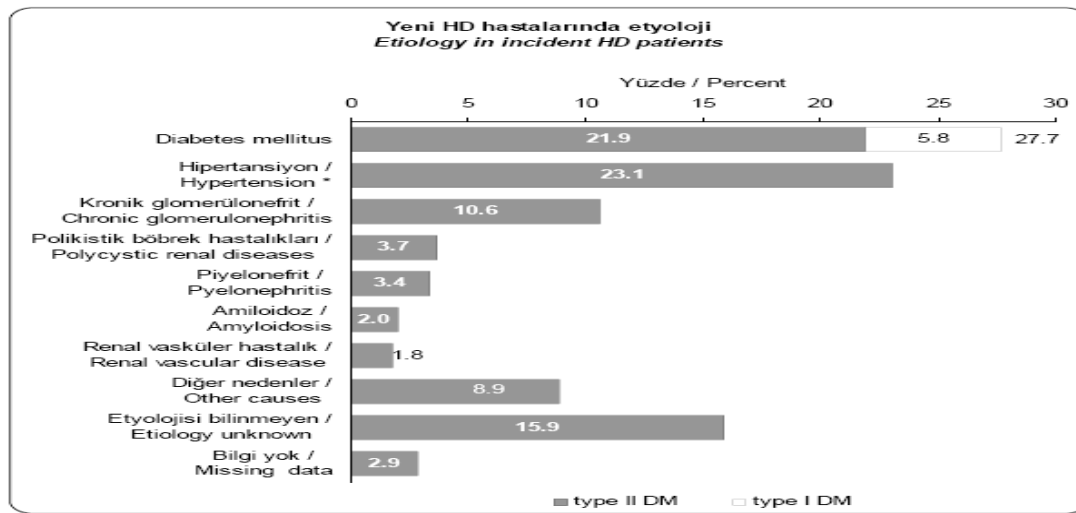
Kronik böbrek hastalığının etyolojisi toplumlara göre değişkenlik göstermekle birlikte, en sık neden Diabetik Nefropatidir ve özellikle de Tip 2 DM’e sekonderdir. Yaşlı kişilerdeki kronik böbrek hastalarında en sık neden Hipertansif Nefropatidir. İlerlemiş KBH’lı pek çok hastada neden bulunamayabilir. Amerikada (18) ve Avrupada (19) en sık görülen etyolojik nedenler Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3: Amerika ve Avrupa’da KBH etyolojisi.

Hastalık	Amerika	Avrupa
DM	%44.9	% 12
HT	%26.8	%10
Glomerülonefritler	%8.8	%25
Ürolojik Nedenler	%1.7	%19
Etyolojisi Belli Olmayanlar	%4.8	%15
Diğer Nedenler	%11.1	%11
Kistik Böbrek Hastalığı	%2.3	%8

Kronik böbrek hastalığının Ülkemizde en sık görülen etyolojik nedenleri Tablo 4 ve Tablo 5’te özetlenmiştir (20).

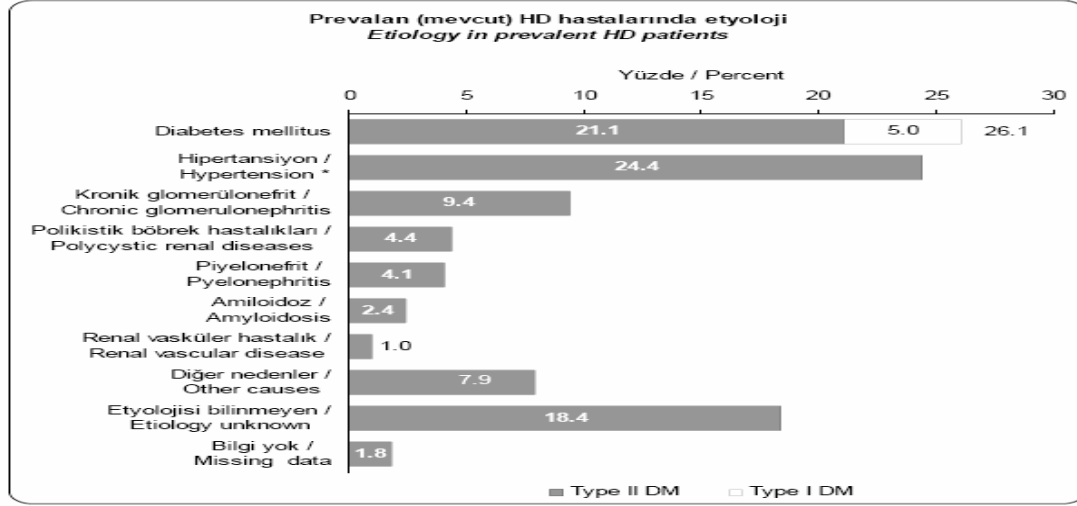
Tablo 4:Ülkemizde yeni HD hastalarında etyoloji.



* Burada görülen hipertansiyonun tür olarak primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

*There are strong suspects that hypertension seen here is not primary but secondary which has occurred due to chronic renal failure.

Tablo 5:Ülkemizde mevcut HD hastalarında etyoloji.



* Burada görülen hipertansiyonun tür olarak primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

*There are strong suspects that hypertension seen here is not primary but secondary which has occurred due to chronic renal failure.

2.1.4. Fizyopatoloji

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); metabolik, kardiovasküler ve hematolojik komplikasyonlar kapsayan kompleks patolojilerle karakterize bir sendromdur. KBY’de orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, tubuler atrofi gözlenir. Bu durum patogeneizde ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Bu progresyonda mekanik (hiperperfüzyon, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hipertansiyon) ve biyolojik (lipidler, sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres gibi) faktörler rol alırlar.

Kronik böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bununla birlikte işgören kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin işgören kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler filtrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur(21). Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede

endotel hasarı ve inflamasyon oluşur; bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir (22). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAS aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri, kısmen, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör- β) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (21).

Böbrek fonksiyonu tamamen normal olan bir kişide böbreklerin aşırı proteinüriye maruz kalması halinde glomerüler filtrasyon hızı %20–30 arttırılabilir. Renal rezerv kaybının erken döneminde bazal GFH normal olur hatta yükselebilir (hiperfiltrasyon sonucu), fakat ilerleyen dönemlerde böbrekler protein yüküne maruz bırakıldığında beklenen GFH yükselmesi olmaz veya zayıf olur (21).

2.1.5. Klinik ve laboratuvar bulguları

Kronik böbrek hastalığı olan birçok hasta diğer sebeplerden dolayı (özellikle kardiyak olaylardan) erken öldükleri için son dönem böbrek hastalığına ilerlemezler (23). Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, sadece böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmez aynı zaman da komplikasyonlardan da korur. Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun %75 oranında kaybı, ancak yarı yarıya bir azalmaya neden olur. Böbrek rezervinin ileri derecede azaldığı dönemlerde, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusudur. Bu nedenle Evre 1–3 (GFR >30 ml/dk) kronik böbrek hastaları genellikle asemptomatikler ve sıvı-elektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4–5 (GFR <30 ml/dk) hastalarda gelişir. Karakteristik klinik bulgular azotlu madde birikmesine, asit-baz dengesi bozukluğuna ve anemiye bağlı olarak şekillenir (24). Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR <10 ml/dk diabetik olmayan hastalar, GFR<15 ml/dk olan diabetik hastalar) nöromusküler semptomlar görülebilir (hiperrefleksi, kas seymeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme). İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda olabilir. İleri böbrek

hastalığında perikardit ve GİS ülserasyonu ve kanama yaygındır. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum ve su retansiyonu, ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir.

Böbrekteki fonksiyon bozukluğunun ileri evrelerinde sıvı-elektrolit dengesinde bozukluklar görülmeye başlar, hiperürisemi, dislipidemi gibi metabolik anormallikler görülür. Serum sodyum düzeyi, normal veya azalmış, potasyum düzeyi normal veya artmış olabilir. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi vardır, serum PTH düzeyi yükselmiştir (sekonder hiperparatiroidi). Metabolik asidoz görülür. Normokrom normositer veya demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemi görülür. İdrar dansitesi izostenüriktir (1008–1010). Oligüri mevcuttur, terminal safha ise anüriktir (9).

Böbrek fonksiyonları için çeşitli görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilirse de böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü ve MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü gibi basit ve güvenilir yöntemlerle ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi normalde 90–125 ml/dk'dır. GFH normalin %20-35'in altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10'u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre 5;Son Dönem Böbrek Yetmezliği) tablosu meydana gelir (24).

2.2. KOMPLİKASYONLAR

Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ile volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hormonal bozukluklar, hipertansiyon, malnütrisyon, hiperlipidemi, anemi, renal osteodistrofi gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar. Bunlara bağlı olarak hastaların mortalite ve morbiditesi arttığı gibi, böbrek fonksiyonlarının bozulması da hızlanabilir (25).

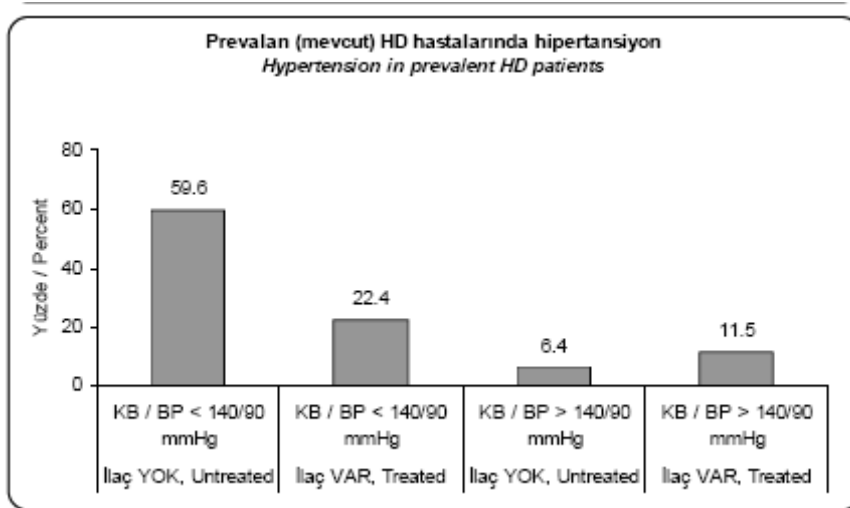
2.2.1.Hipertansiyon

Evre 3–5 kronik böbrek hastalarının %50-75'de hipertansiyon mevcuttur (26). Kan basıncı random ölçümlerle belirlenebilir fakat ambulator kan basıncı ölçümleri gerekebilir. Hipertansiyon sıklıkla hipervolemiye sekonder gelişir. Aterosklerotik vasküler hastalık ve KBH' lığı olan hastalarda renal arter stenozu düşünülmelidir. Başarılı kan basıncı kontrolü

renal fonksiyonlarda azalmanın hızını yavaşlatabilir, kalp ve arterlerin her ikisinde hasarı azaltabilir ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Genellikle çoklu ilaç rejimlere gerekmesine rağmen KBH' lığı olan hastalarda antihipertansif ajanların tüm sınıfları kullanılabilir ve böbrek hastalığının altta yatan nedeni ilaç seçimini etkileyebilir (10). Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diyetle günlük <2,4 g (100 mmol) sodyum kısıtlaması teşvik edilmelidir. Evre 3–5 KBH' da sıvı retansiyonu olduğundan, antihipertansif rejim diüretik içermelidir. Genellikle evre 1–3 hastalarda tiazidler önerilmekte ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda loop diüretikleri önerilmektedir (10). Evre 4–5 KBH 'lığında potasyum tutucu diüretiklerden kaçınılmalı ve dikkatli kullanılmalıdır (özellikle ACE inhibitörleri ve ARB' lerle kombine edildiğinde).

Kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncı K/DOQİ kılavuzu ve Joint National Committee–7(JNC 7), European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology(ESH/ESC) 'ye göre 130/80 mm/Hg, eğer 1 gr/gün' den fazla proteinüri varsa 125/75 mm/Hg olarak hedeflenmelidir (27,28). Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporuna göre hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon sıklığı tablo 6'da belirtilmiştir (20).

Tablo 6:Türkiyedeki mevcut hemodiyaliz hastalarındaki Hipertansiyon sıklığı



2.2.2.Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBH' da sık karşılaşılan problemdir (29). Evre 3 KBH' lığı olan hastalarda, kısmen metabolize VLDL birikimi ile karakterize lipoprotein

metabolizma bozukluğu gelişir ve HDL' nin matürasyonunda bozukluk gelişir (30). Kan testleri tipik olarak hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyinde düşüklüğü gösterir. Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri genellikle normaldir. Fakat eş zamanlı inflamasyon ve malnütrisyonlu hastalarda düşük seviyede olabilir (31).

Hipertansiyon gibi, dislipidemi tedavisi hem böbrek hastalığının progresyonunu hem de olası kardiyovasküler komplikasyonları yavaşlatır. KBH' da birincil olarak diyet düzenlemesi yapılması ile lipit profilindeki bozukluk düzeltilebilir. İzole hipertrigliseridemi eğer koroner arter hastalığı, aile hikayesi, diğer kardiyak risk faktörleri ile beraber 500 mg/dL' nin üzerinde ise ilaç tedavisi önerilmektedir. Ama KBH'da hipertrigliseridemi tedavisinde ortak bir öneri yoktur.

Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve LDL düzeylerinin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBH' da hedef; LDL'nin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi şeklindedir(29).

2.2.3.Anemi

Anemi SDBY olan hastaların %95'inde görülen önemli bir durumdur. Böbrek fonksiyonların bozulmasıyla aneminin derecesi de artar ve SDBY evresinde ciddi boyutlara ulaşır. National Health ve Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri; hemoglobin değerlerinde düşmenin tahmini GFR değerinin erkeklerde 75 ml/dk'nın altında, kadınlarda 45 ml/dk altında olduğu zaman başladığını göstermiştir (32).

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative' deki (K/DOQI) son tanımlamalara göre anemi; yetişkin erkeklerde 13,5 g/dl ve yetişkin kadınlarda 12 g/dl'den düşük olduğunda tanımlanmalıdır (33). Hastalar anemi açısından takip edilirken KBH dışında nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır.(34). Anemi tedavi edilmezse, dokulara oksijen taşınmasında bozukluğa (35), kardiyak debide artmaya, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine (36), kognitif ve entellektüel fonksiyonlarda azalmaya (37) ve immün sistemde bozukluklara (38) neden olur. Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse anemi hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltır (39).

Renal anemi, tipik olarak izole normokrom, normositer anemidir ve lökopeni ve trombositopeni yoktur. Hem eritrosit yaşam süresi kısalmıştır hem de eritrosit üretimi azalmıştır, sonuncusu daha önemlidir. KBH' da anemi nedenleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: KBH’ da Anemi sebepleri

EPO yetersizliđi	Hiperparatiroidizm
Yetersiz diyaliz	Kan kaybı
Demir eksikliđi	Beslenme bozuklukları
B12/Folik Asit eksikliđi	Hemoliz
Azalmış eritrosit ömrü (70 gün)	Hemoglobinopatiler
Azalmış kemik iliđi fonksiyonu	Alüminyum birikimi

2.2.4.Kemik ve Mineral Metabolizması

Bu bozukluğun spektrumu serum kalsiyum, fosfat, magnezyum anormallikleri ve paratiroid hormon ve D vitamin metabolizma bozukluğunu içerir. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ile sonuçlanır. Renal osteodistrofide görülen iskelet anomalilerinin spektrumu;

Osteitis fibroza; osteoblast, osteoklast aktivitesi ve peritrabeküler fibrozisle karakterize hiperparatiroidizmin bir belirtisi.

Osteomalazi; sıklıkla alüminyum birikmesinin neden olduğu yeni osteoid mineralizasyon defektinin bir belirtisi.

Adinamik kemik hastalığı; düşük kemik turnover ile karakterize bir durum.

Osteopeni veya Osteoporoz

Mixed renal osteodistrofi; Bu anomalilerin kombinasyonu ile.

Hemodiyaliz hastalarında osteitis fibroza ve adinamik kemik hastalığı hemen hemen eşit sıklıkta görülür. Osteomalazi hastaların küçük bir kısmında görülür.

Ca metabolizması PTH ve vitamin D hormonal sisteminin yakın etkileşimi içindedir. KBH seyrinde bu her iki sistemde bozukluk meydana gelir ve iskelet sisteminde ters etki ile birliktedir. KBH’ da total serum Ca konsantrasyonu düşmeye eğilimlidir, fakat serbest Ca seviyesi birçok hastada kompensatuar hiperparatiroidizm nedeniyle normal sınırlar içindedir (40). Fosfat retansiyonu ve böbrekten azalmış aktif D3 vit (Calcitriol) üretimini içeren birtakım faktörler hipokalsemiye yol açar ve bunlar bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azaltırlar ve iskelet sisteminde PTH’nın kalsemik etkisine direnç geliştiriler. Kalsiyum PTH

sekresyonunun major düzenleyicisi olduğu için persistan hipokalsemi hiperparatiroidizm gelişmesinin güçlü bir stimulanıdır.

Progresif KBH’ da fosfat böbrekler tarafından tutulur. GFR normalin < %30’a kadar düşmeyene kadar hiperfosfatemi gelişmez. İleri evre kronik böbrek hastalığına kadar kompansatuar hiperparatiroidizm fosfatüri ile sonuçlanır ve serum fosfat seviyesini normal aralıkta tutar. Fosfat retansiyonu böbreklerden calcitriol üretimini azaltır ve böylece intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına yol açar. Bundan dolayı PTH sekresyonu stimule olur. Buna ilaveten hiperfosfatemi paratiroid bezinde calcitriol etkisine direnç ile ilişkilidir ve hiperparatiroidizm gelişmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda hiperfosfatemi iskelet sisteminde direnç yol açar, hipokalsemiye yol açar ve PTH sekresyonunu stimule eder. Fosfatın serum kalsiyum ve calcitriol değışikliklerinden bağımsız olarak kendiliğinden PTH sekresyonuna etkisi olduğu görülmektedir (41,42). Fosfat serum kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak paratiroid büyümesi üzerine de etkili olabilir (43,44).

25 hidroksivitamin D; böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından aktif metaboliti olan 1,25 hidroksivitamin D’ ye dönüştürülür. Böbrekler calcitriol üretiminin major yeridir ve böbrek kitlesinde azalma olduğunda calcitriol üretimi azalır. Plazma calcitriol seviyesi hafif ve orta böbrek hastalığında normal olabilir.

2.2.5. Metabolik Asidoz

Böbrek fonksiyonları bozuldukça tübüler hidrojen iyonu ve amonyak atılımının bozulması ile bikarbonat (HCO_3) yapımının azalmasına bağılı olarak metabolik asidoz gelişmektedir (45). Asidoz gittikçe derinleşmesine rağmen HCO_3 genelde 12- 20 meq/L düzeylerinde tutulmaktadır (46). Hastalar evre 5 olana kadar klinik sonuçlar nadir görülür. Basit bir uğraşta bile dispne gelişebilir. Benzer semptomlar anemi ve pulmoner ödemde de olabildiğinden dikkatli değerlendirme gerekmektedir. Asidozun gelişimi hiperkalemiyi ağırlaştırır, protein anabolizmasını inhibe eder ve hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır (47). Evre 5 KBH’ lı hastalarda şiddetli asidozun mevcudiyeti (örn, serum $\text{HCO}_3 < 20$ mmol/l) diyalize başlamanın bir endikasyonudur.

2.2.6. Malnütrisyon

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur (48,49). Özellikle evre 4–5 hastalarda bazı diyet ve metabolik

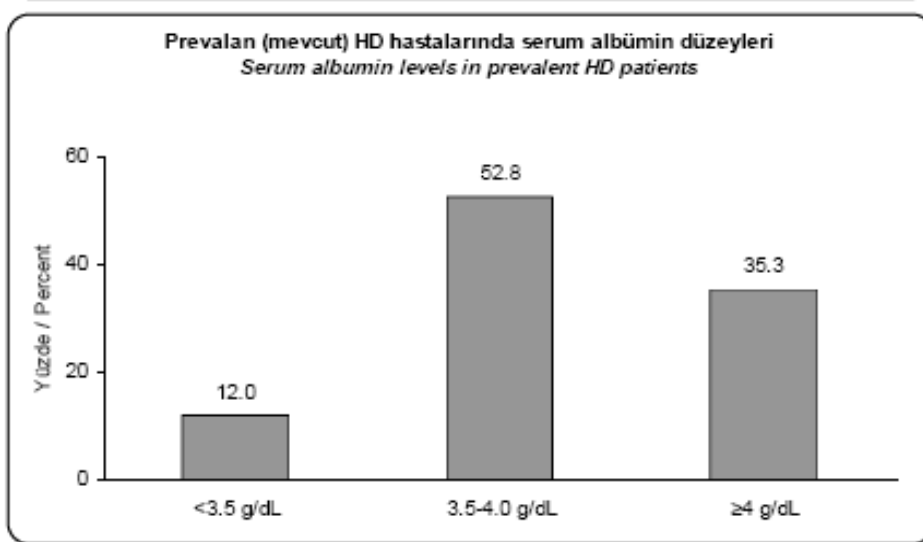
değişimler sonucunda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir (50). Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu birçok faktöre bağlı olup üremik malnütrisyon olarak adlandırılmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albümin düzeyindeki 1 gr/dl'lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66'lık bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Malnütrisyon diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranında görülürken, HD hastalarında %23-76, PD hastalarında ise %18-50 oranında görülmektedir.

Nedenleri multifaktöryeldir ve anoreksi, asidoz, insülin rezistansı, inflamasyon ve idrar protein kaybını içerir. Biyokimyasal belirteçler; serum albümin, transferin ve kolesterol seviyelerinde düşmez. Evre 4-5 hastalarda kilo takibi dikkatli yapılmalıdır.

SDBY hastalarının normal aktiviteli biri için 35-38 kcal/kg kaloriye ihtiyacı vardır. Hemodiyaliz işlemi esnasında 8-12 gram aminoasit kaybı olmaktadır. Protein kaybı ise molekül ağırlığı nedeniyle çok azdır. Periton diyalizi işlemi ise günde 8-15 gram protein kaybı söz konusudur. Peritonitli hastalarda ise protein kaybında artışın yanı sıra iştahsızlık ve metabolizmada artış söz konusudur (51,52).

Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albümin düzeyleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albümin düzeyleri



2.2.7.Sodyum ve Su Retansiyonu

KBH'nın komplikasyonlarından birisi de su ve elektrolit metabolizmasının bozulmasıdır. Böbrekler GFH 10–15 mL/dakika'ya düşene kadar Na ve intravasküler sıvı homeostazını düzenleyebilmektedir. Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar serbest su klirensi korunmuş olmasına rağmen, KBH' lı hastaların idrarı dilüe etme ve konsantre etme yetenekleri bozulmuştur. GFH düştükçe, başlangıçta sodyum ve su hemostazı devam ettirilir, çünkü glomerüller tarafından filtre edilen sodyum ve suyun büyük miktarı atılır. KBH' nın erken etkilerinden biri büyük miktarda sodyum ve su alımını böbreğin kompanse etmesindeki kısıtlanmadır. Normal kişilerde hidrasyon durumuna bağlı olarak idrar atılımı 20–1500 ml/saat olarak değişebilir, kronik böbrek hastalarında bu aralık sınırlanmıştır. Bu kişilerde, aşırı su alımı dilüsyonel hiponatremi yapabilir. Böbrek fonksiyonları düştükçe, birçok hastada sodyum retansiyonu gelişir ve ekstraselüler volum genişler. Bu hastalar ayaklarda şişlik veya pulmoner ödeme bağlı nefes darlığı, kısa nefes almadan şikayetçi olabilirler. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıvı yüklenmesinde diyetten Na ve su kısıtlaması ile beraber verilen loop diüretikleri ile tedavi edilebilirler (25). Sodyum alımının günlük 2,4 gr (100 mmol) sınırlandırılması böyle şikayetleri azalmasına yardımcı olabilir ve kan basıncında artışı kontrol etmemize yardımcı olur.

2.2.8.Hiperkalemi

Böbrek hastalıklarında K düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu uyarılır bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımını artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenmektedir (53). Ayrıca kolondan ve ter yolu ile K atılımı artırılması da normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFH'nın 5–10 mL/dakika altına düşmesi, yüksek K'lu diyet, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) blokajı yapan ilaçlar ve diabetes mellitus gibi hipoaldesteronizm yapan durumlar, primer olarak böbrek medüllasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. İlerlemiş hastalarda asidoza bağlı olarak hücre içine K alım mekanizmasının bozulması da buna katkı sağlamaktadır (54).

Hiperpotasemi diyetten K alımının azaltılması, serum K düzeyini artıran nonsteroid antiinflamatuvarlar, β bloörler ve RAS blokajı yapan ilaçların alımına dikkat edilerek önlenabilir (55,56). Ancak serum K konsantrasyonu sürekli 6,5 mmol/l üzerinde ve şiddetlendirici bir faktör tanımlanmadığında diyaliz gerekebilir. İyon değiştirici ajanların alımı hoş değildir, şiddetli konstipasyona neden olabilir.

2.2.9.Endokrin Anormallikler

Tiroid Hormonları

Toplam plazma tiroksin (T4) seviyeleri normal olabilir ve T4 -T3 konversiyonu bozulduğu için reverse T3 artabilir. Tiroid bağlayıcı globulin kaybına bağlı olarak dolaşan toplam T4 konsantrasyonu daha fazla azalabilir (57). Ancak hastalar klinik olarak hipotiroidik olmazlar ve tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesinin ölçümü halen KBH' da hipotiroidizm için güvenilir bir testtir.

Büyüme Hormonu

Üremide büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin like growth-1 (IGF-I)'e karşı direnç vardır (25).

İnsülin

İnsülinin azalmış klirensi artmış periferik direnç ile dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar hipoglisemiye eğilimli değildirler. Ancak diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekebilir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir (58).

Sex Hormonları

Erkekler

Prolaktin seviyeleri evre 5 KBH' da artar ve jinekomasti ve seksüel disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testesteron seviyeleri sıklıkla düşük veya normaldir ve gonadotropinler artabilir ve bu da testiküler disfonksiyona işaret eder (59). Erkeklerdeki en önemli seksüel problem erektil disfonksiyondur. Bu endokrin bozukluklardan çok nörolojik, psikolojik ve vasküler anormalliklerden kaynaklanır ve sildenafil sitrat gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine yanıt verebilir.

Kadınlar

Evre 4-5 KBH' da hipofizer-ovaryan aks bozulabilir (60). LH seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatuvar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatuardır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir. Nadiren diyalize giren hastalar gebe kalabilirler ve nadiren gebeliklerini term döneme sonlandırırlar.

2.2.10.Psikolojik Komplikasyonlar

KBH ‘lığı ile ilişkili psikolojik problemler anksiyete ve depresyonu içerir. Birçok hasta yeterli bilgilendirme ve doğru destek ile yönetilebilir, diğerleri ise yoğun tavsiyelerden fayda görebilirler. Kısa dönem antidepresan tedavisi yardımcı olabilir.

2.2.11.Nörolojik Komplikasyonlar

KBH ‘da görülen Nörolojik Komplikasyonlar Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: KBH ‘da görülen Nörolojik Komplikasyonlar.

1-Üremik Ensefalopati
2-Periferik Nöropati
3-Otonom Nöropati
4-Uyku Bozuklukları
5-Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.12.GİS Komplikasyonları

KBH’ da primer GİS bozukluklarının prevlansı artmıştır. Bunlar Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: KBH’ da sıklığı artan GİS hastalıkları.

1-GÖR (Gastroözofageal Reflü)
2-Gastroparezi
3-Peptik Ülser
4-Akut Pankreatit
5-Gastrit ve Duodenit
6-Spontan Kolonik Perforasyon
7-Fekal İmpakt
8-Katyon Değiştirici reçinelerle indüklenen Kolonik Nekroz
9-Nonoklüziv Mezenterik İskemi/İnfarkt
10-GİS Kanaması

2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN TEDAVİSİ

KBY 'de tedavi; konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

a) Konservatif tedavi: Hastada malnütrisyon bulunmamak şartıyla ortalama protein alımı 0,6–0,8 gr/kg ile sınırlandırılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı idrar miktarı ve diğer sıvı kayıpları dikkate alınarak hesaplanmalıdır.

Hiperfosfatemi için; diyetle fosfor kısıtlanmalı ve oral fosfor bağlayıcı ilaçlar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat) ile fosforun bağlanması sağlanmalıdır.

Sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofinin önlenmesi için aktif D vit verilmelidir. Gelişen anemi için de hastada demir açığı tamamlandıktan sonra eritropoetin kullanılabilir.

b) Renal replasman tedavisi (RRT) üç şekilde uygulanır:

- 1- Hemodiyaliz(HD)
- 2- Periton Diyalizi(PD)
- 3- Böbrek nakli

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNE NEDEN OLAN SEKONDER FAKTÖRLER

Böbrek hastalığı çoğunlukla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda hastalığın progresyonunun primer hastalıktan bağımsız olarak sekonder faktörlerle de önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon, glomerüler hipertrofi, böbreklerde Ca ve P birikimi, hiperlipidemi, değişmiş prostanoid metabolizması olarak özetlenebilir (61,62). Bilinen bu faktörler birincil böbrek patolojisine ek olarak fokal glomerülosklerozise neden olarak KBH'nın ilerlemesine katkıda bulunurlar (63).

2.4.1. İntraglomerüler Hipertansiyon ve Glomerüler Hipertrofi

Kronik böbrek hastalığında geriye kalan sağlam nefronların GFH'nı normal sınırlarda tutabilmek için filtrasyon hızlarını arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (63). Renal hemodinamide olan bu değişime katkıda bulunan faktörler;

- Primer renal arteriyel vazodilatasyon
- GFH'nın azalması sonucunda makula densaya gelen solüt miktarının azalması ile RAS aktivasyonu.

Bunların sonucunda glomerül hacmi artar. Bu değişikliklere bağılı olarak artan glomerüler duvar stresi de glomerüler hasarın ilerlemesine katkıda bulunur (64). Glomerüler hipertansiyon ve hipertrofinin hangi mekanizmalarla böbrek hasarının oluşmasına katkıda bulunduğı tam anlaşılamamakla beraber birçok faktörün buna yol açtığı düşünülmektedir.

- Direkt endotelial hasar
- Duvar stresi ve glomerül çapının artımına bağılı olarak glomerül epiteli duvarından ayrılmaya başlar, zamanla epitel altına hyalin depozit birikimi sonucu kapiller duvarında daralma olur. Nihayetinde GFH azalır ve glomerül yumağının beslenmesi bozulur (63,64,65).

Glomerüler yumaktaki mezengial hücrelerin uyarılması da transforming growth faktör beta, platelet derived growth faktör (TGF- β , PDGF) gibi sitokinlerin salınımına neden olarak matriks üretimini uyarır. Bu da kapiller duvar daralmasına katkıda bulunur (66,67).

Renal fonksiyonların bozulmasının yavaşlatılmasında önemli yeri olan RAS blokörleri ise intraglomerüler basıncı düşürmelerinden bağımsız olarak fibroze neden olan mediyatör salınımını azaltarak etki ettikleri de gösterilmiştir (66).

2.4.2. Anjiotensin II

Anjiotensin II (AT II) tip 1 reseptörü üzerinden nonhemodinamik olarak tübülointerstisyel fibrozisin gelişimine katkıda bulunmaktadır (68). Bu etkiyi TGF- β , konnektif doku growth faktör, epidermal growth faktör ve öteki kemokinler aracılığı ile yapmaktadır (69). Sonuçta nefronlarda bulunan sitokin reseptörleri uyarılmakta hücre proliferasyonu başlamaktadır. Deneysel çalışmalarda AT II infüzyonunun glomerüloskleroza ve tübüler atrofiyi uyardığı gösterilmiştir (70).

2.4.3. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi KBH'da yaygın görülen problemdir. Hiperlipidemi sistemik ateroskleroze neden olmasının yanısıra renal hastalığın progresyonuna da neden olmaktadır (71,72). Statin verilerek yapılan deneysel hayvan çalışmalarda bu renal hasarın azaltıldığı gösterilmiştir (71,73,74). Kan lipid düzeylerini düşürmenin hastalığın progresyonunu nasıl azalttığı tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Farklı hayvan deneylerinde yüksek kolesterol alımının intraglomerüler basıncı artırarak fokal segmental glomerüloskleroza yol açtığı gösterilmiştir (73). Lipid düşürücü ajanların glomerüler hemodinamiyi düzelterek etki ettiği düşünülmektedir (71). Beraberinde hiperlipidemi LDL reseptörleri aracılığı ile mezengial hücreleri uyararak proliferasyonunu artırmakta, sitokin ve reaktif oksijen

radikalleri salınımına neden olarak glomerülde makrofaj infiltrasyonu ve matriks üretiminin artmasına neden olmaktadır (71,75,76). Bu bulguların insanlara uygulanabilirliği belirsizdir. Ama elde olan bilgiler kan lipid düzeyinin düşürülmesinin insanlardada renal hastalığın progresyonunu yavaşlattığı yönündedir.

2.4.4. Metabolik Asidoz ve Artmış Amonyum Üretimi

Fonksiyonel nefron sayısı azaldıkça geriye kalan nefronlar daha fazla asit sekrete ederek (primer olarak amonyum) vücudun asit-baz dengesini sağlamaya çalışırlar. Amonyumun lokal birikimi kompleman sistemini aktive ederek tübüler hasara yol açar (77). Yapılan deneysel çalışmalarda alkali tedavisi ile amonyum üretimi azaltılarak renal hasarlanmanın yavaşlatılabileceği gösterilmiştir (77). İnsanlarda alkali tedavinin renal fonksiyonları koruyucu etkisi bilinmemektedir, ama kas yıkımı ve renal osteodisrofi üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir.

2.4.5. Hiperürisemi

Ürik asitin böbreklerden atılımının azalmasına bağlı olarak KBH'da kan düzeyi artmaktadır. Ürik asit yüksekliği, renal afferent arteriol damar duvarının düz kaslarında hipertrofi yaparak renal perfüzyonu azaltıp, böbrek hastalığının progresyonuna katkıda bulunmaktadır (78,79). Ürik asit düzeylerinin düşürülmesi ile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın yavaşladığı çalışmalarda gösterilmiştir (80,81).

2.4.6. Demir Toksisitesi

Glomerüler geçirgenliğin artmasına bağlı olarak normalde glomerüllerden filtre olmayan demir ferritin kompleksi glomerül içine geçer. Tübül lümeni içerisinde kompleksin ayrılmasına bağlı olarak demir serbest hale geçerek serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olarak tübüler hasarlanmayı tetikler (82).

2.4.7. Hiperfosfatemi

Yapılan çalışmalarda yüksek serum P değerlerinin renal fonksiyonların azalmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Yüksek P düzeylerinde, P ile Ca birleşerek böbrek parankiminde birikir. Birikim sonucunda parankimde hasar oluşur ve inflamatuvar süreci başlatarak intersitisyel fibrozis ile tübüler atrofiye neden olur (61,83).

2.4.8. Proteinüri

Proteinüri tek başına böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur. Fazla protein alımının GFH'nı artırıp proteinüriyi şiddetlendirerek uzun dönemde glomeruloskleroze yol açtığı deneysel çalışmalar ve insanlarda gösterilmiştir (1). GFH'nın artımından sorumlu olan mekanizma proteinlerin afferent arteriollerde vazodilatasyona yol açmasıdır. Protein alımının kısıtlanması bozulmuş olan böbrek hemodinamisini düzeltir, sonuçta proteinüriyi ve böbrek parankiminde fibrozis gelişimini azaltarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır (2). Proteinlerin glomerüllerde serbest oksijen radikallerinin üretimini artırdığı, protein alımının kısıtlanması ile bunun azaltıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (1). Tübüllere gelen protein tübül hücreler tarafından alınır, sindirimi için interstisyuma lizozim enzimleri salınır bu da inflamasyon ve stokin salınımını uyararak glomerüler hasarın ilerlemesine katkıda bulunur (1). Proteinlerin glomerül mezenkimal hücrelerinden transforming growth faktör- β (TGF- β) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımını artırarak fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sitokin salınımına ek olarak albüminüri de glomerüllerde apoptozisi uyararak fibrozise neden olmaktadır (1,84).

2.5. MİKROALBÜMİNÜRİ

İdrar analizi tıp tarihinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılmış olup halen de kullanılmaktadır. Yüzyıllardır idrarda protein görülmesinin bir hastalık belirtisi olduğunun bilinmesine karşılık, ancak 19. yy'ın ilk yarısında bir böbrek bozukluğunun belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (85). Günümüzde ise idrar proteinlerinin kalitatif yada kantitatif analizleri bir çok renal hastalığın seyri ve ağırlığı konusunda bilgi veren önemli tanı araçları olarak kullanılmaktadır (86).

1960'ların başlarında düşük konsantrasyonlarda idrar albümininin saptanmasına olanak sağlayan duyarlı bir testin geliştirilmesi ile subklinik idrar albümin atılmasındaki (İAA) artışı saptama, böylece nefropati riski altındaki hasta gruplarını belirleme olanağı doğmuştur (87). 1980'li yılların başında da mikroalbüminürinin, sonrasında klinik proteinüri ve aşık nefropati gelişebileceğine ilişkin bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (3).

Mikroalbüminüri standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 300 mg/24 h altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde (30–300 mg/24 h saat veya 20–200 μ g/dk arası) albüminin idrarda çıkması olarak tarif edilir. Ölçüm metodundaki değişiklikler sonucu etkilemektedir. Klinik proteinüri ise albümin atılım hızı değerinin 300 mg/24 h veya

200 µg/dk sınırının üzerinde olmasıdır (4,5). İdrarda protein bulunması renal hastalığın çok önemli bir göstergesidir.

Tablo 11: Üriner albümin atılma kategorilerinin tanımları (87)

Kategori	Spot idrar örneği (mg/mmol kreatinin)	24 saatlik idrar (mg/24 h)	Gecelik idrar (µg/dk)
Normal			
Kadın	< 3.5	< 30	<20
Erkek	< 2.5		
Mikroalbüminüri			
Kadın	3.5–30	30–299	20–199
Erkek	2.5–30		
Klinik albüminüri	≥ 30	≥ 300	≥ 200

2.5.1.Fizyopatogenez

Molekül ağırlığı inülin kadar veya daha küçük olan maddeler, kapiller duvarı suya benzer şekilde serbestçe geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı arttıkça glomerüler membrandan geçişleri giderek azalır. Ig M gibi (MW ~ 900.000) yüksek molekül ağırlıklı maddeler, glomerüler filtratta eser miktarda bulunurken; albümin gibi daha küçük molekül ağırlıklı maddeler yüksek plazma konsantrasyonu nedeni ile biraz daha fazla bulunurlar (85).

Glomerüler bazal membranın moleküllere karşı yüksek seçiciliği iki temel mekanizmaya dayanır. Birincisi bizzat mebran porlarının çaplarıdır. Membran deliklerinin büyüklüğü ancak çapları 8 nanometreye (80 Å) kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. Plazma proteinlerinden albümin moleküllerinin çapı yalnız 6 nanometre kadar olduğuna göre, bu moleküllerin ultrafiltratta bol miktarda olması gerekir. Bu sorun membran seçiciliğinin ikinci temel faktörü ile aşılr. Glomerüler porlar çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glukoz ve protein kompleksi (sialik asit) ile döşenmiştir. Negatif yüklü makromoleküllerin yine negatif yüklü porların çeperleri tarafından elektrostatik olarak itilmesi, bu moleküllerin porlardan geçmesini engeller. Elektriksel yönden negatif yüklü filtrasyon bariyeri, albümin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlar (88).

Plazma onkotik basıncı, ultrafiltrasyon katsayısı, afferent arterioller plazma akım oranı, transkapiller hidrolik basınç gradyanı gibi hemodinamik bazı kuvvetlerde albümin gibi makromoleküllerin glomerül kapiller duvarından geçişini etkiler (88).

Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albüminin %97'ye yakın bir bölümü, böbrekteki proksimal tübüllerde seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilim işlemi maksimum kapasitede çalıştığı için, glomerül filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar veya filtre edilen albümin miktarındaki hafif bir artış, idrarla atılan albümin miktarında artışa neden olur.

2.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Mikroalbüminüri

Mikroalbüminürinin klinik nefropatinin erken belirleyicisi olduğu ilk kez 1982 yılında Viberti ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (3). Diabette ortaya çıkan vasküler lezyonların temelinde mikroanjiopati bulunur. Diabetik mikroanjiopati gelişim sırasına göre fonksiyonel ve klinik dejeneratif mikroanjiopati olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel mikroanjiopati hangi organa ait damarları tutarsa tutsun, permeabilite artışı ve vasküler tonus azalması ile sonuçlanır. Mikroalbüminürik diabetiklerde, elektron mikroskobu ile glomerüler ayaksı çıkıntıların genişliğinin normalden fazla olması da bunu kanıtlamaktadır. Mikrosirkülasyondaki dejeneratif değişiklikler sonucu filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar glomerüler bazal membran elektrik yükünde azalmaya yol açar. Böylece fonksiyonel dönemdeki mikrosirkülasyondaki permeabilite artışının neden olduğu GFH ve renal albümin itirahındaki artış dejeneratif safhadaki glomerüler kapiller negatif yük kaybı ile daha da artmakta bu da mikroalbüminüriye neden olmaktadır. Mikroalbüminüri sınırının aşılması halinde de aşikar proteinüri ile birlikte değişik derecelerde renal fonksiyon bozukluğu gelişebilir (89).

Tip 2 diabet süresince hastaların yaklaşık %20-30'unda mikroalbüminüri saptanmaktadır (90). Tip 2 diabet hastalarında bilinen hastalık süresiyle ilişkili olarak mikroalbüminüri ve makroalbüminüri sıklığı artmaktadır. Çalışmalar glisemi kontrolü, yüksek kan basıncı, halen sigara içiyor olmak ve serum kolesterol düzeyinin mikroalbüminüri gelişimi açısından değiştirilebilir nitelikte önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir (90,91,92).

Tip 2 diabetes mellitusta mikroalbüminürinin varlığı sadece nefropati ile ilişkili olmayıp kardiyovasküler sistem, glisemik kontrol, kan basıncı, lipid anormallikleri,

hemostatik anormallikleri, proliferatif retinopati, diğer vasküler komplikasyonlar ve otonom nöropati ile de yakın ilişkilidir.

Tip 2 diyabet ve mikroalbuminüri bulunan hastaların yer aldığı ileriye yönelik bir çalışmada 8 yıl kadar sürdürülen glisemi, kan basıncı, kolesterol ve trigliserid kontrolü ve aspirin tedavisini kapsayan kombine bir yaklaşımla bütün parametrelerde elde edilen düşüş; kardiovasküler hastalık, nefropati, retinopati ve otonom nöropati riskinde anlamlı bir azalmayla sonuçlanmış, kardiovasküler ve mikrovasküler birleşik son noktada toplam % 50 azalma sağlanmıştır (93).

Tablo 12: Mikroalbuminürinin önemi (87)

Tahmin göstergesi olduğu durumlar:
Nefropati gelişimi Kardiyovasküler hastalık gelişimi
Bağlantılı olduğu durumlar:
Diyabetik mikrovasküler komplikasyon Glomerüllerde yapısal hasar ve tahribat Sol ventrikül hipertrofisi ve işlev bozukluğu Endotel işlev bozukluğu CRP yükselmesi Anormal lipid profili Hipertansiyon ve kan basıncının gece düşmemesi İnsülin direnci Koagülasyon/fibrinolitik profil anormalliği PAİ-1 yükselmesi Tuza duyarlılık Santral obezite Sigara içme

2.5.3. Mikroalbuminüri taraması

Albumin atılım hızı, tablo 13'te belirtilen bir dizi faktörden ve başka faktörlerden etkilenir. Aynı zamanda gündüz albumin atılım hızı (AAH) değeri gece değerinden yaklaşık %25 daha yüksekken, bir günden diğerine %40–50 bir değişkenlik gösterir.

Dolayısıyla herhangi bir mikroalbüminüri tanımında olası bütün karışıklık etmenleri göz önünde bulundurulmalı ve idrar toplama koşulları standartlaştırılmalıdır. Genellikle mikroalbüminüri tanısı koyabilmek için, 3 ile 6 ayı aşmayan bir zaman dilimi içinde en az 2 kez idrarla albümin atılım hızının 30 mg/24 h üstünde olması gerektiği husunda görüş birliği bulunmaktadır (87).

Tablo 13: Renal Albümin Atılım Hızını (AAH) Etkileyen Parametreler (87)

AAH değerini etkileyen parametreler	AAH üzerindeki etkiler
Ayakta durma	Artar (çocuklarda daha fazla)
Egzersiz	Artar
Diürez artışı	Artar (geçici)
Protein öğünü	Artar
Günün Saati	Gündüz artar
Etnik köken	Afrika-karayip-asya kökenlilerde yüksek
Vücut kitle endeksi	VKİ artışıyla artabilir (kesin değil)
Yaş	Yaşla artabilir (kesin değil)
Cinsiyet	Erkeklerde daha yüksek (kesin değil)
ACE-İ ve NSAİ-D	Azalı
Kalp yetmezliği	Artar
Ateş	Artar
İdrar yolu enfeksiyonu	Artar
Vaginal akıntı	Artar
Akut metabolik dekompanseasyon	Artar

Mikroalbüminüri taramasında 3 yöntem kullanılabilir:

1. Günün ilk idrar örneğinde albümin kreatinin oranı
2. 24 saatlik idrar toplanması
3. Gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanması

Genellikle sabah ilk idrar örneği konsantrasyonları gündüz toplanan örneklerden daha az değişkenlik gösterir. Bu yüzden sabahki ilk idrar örneği inceleme için tercih edilir. Yapılan çalışmalarda spot idrarda 2'nin üzerinde çıkan bir albümin kreatinin oranının gece boyunca toplanan idrar örneğinde AAH değerinin 30 µg/dk dakikanın üzerinde olması açısından %96 duyarlılıkta ve %99,7 özgüllükte bir tahmin göstergesi olduğunu belirlemişlerdir (87).

Amerikan Diabet Birliği (Amerikan Diabetes Association) ve İngiltere Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Clinical Excellence: NICE) tarafından son yayınlanan kılavuzlarda şunlar önerilmektedir:

* Tip 2 diabetli hastalara tanı konulurken mikroalbüminüri bulunup bulunmadığını araştıran bir test yapılmalıdır.

* Tip 1 diabetli hastalarda hastalığın beşinci yılından itibaren tarama başlatılmalıdır.

* Hekim tek tek hastalarda bu önerileri klinik muhakeme temelinde uygulamalıdır.

İlk taramadan sonra ve geçmişte mikroalbüminüri saptanmadıysa, yılda bir kez mikroalbüminüri testi yapılmalıdır (94,95).

2.5.4.Mikroalbüminüri ölçüm yöntemleri

İdrar proteinlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinin bir çok renal hastalığın ve kardiyovasküler hastalığın prognoz tayininde ve tedavi seçiminde giderek önem kazanmasıyla, mikroalbüminüri tayininde özel bazı proteinlerin miktarları hakkında en iyi bilgileri veren immunoassay yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Son derece spesifik ve sensitif olan bu yöntemler, litrede miligram seviyesinde idrar albüminini tespit ederler. Bu yöntemler:

1. Radioimmunoassay – RİA
2. Enzim bağılı immunoassay – ELİSA
3. Radioimmuno difüzyon – RİD
4. İmmunoturbidimetriassay –İT
5. İmmunonephelometri chemiluminescence assay

ELİZA, RİA ve İT duyarlılığının karşılaştırıldığı bir çalışmada, mikroalbüminüri ölçümünde RİA metodunun transferrin, üre, β 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, kreatinin, kappa-lamba hafif zincirler, Ig G, hemoglobin, keton, glikoz gibi maddelerle etkileşme göstermediği ve en hassas yöntem olduğu gösterilmiştir. RİA yöntemi yerleşmiş ve uzun süredir kullanılan bir metoddur. Çalışmaların çoğunda referans metod olarak kabul edilmektedir (85).

Taramada laboratuvar testlerinin kullanılabilmesi için, çoğu zaman yalnızca laboratuvar ve hastanelerde bulunan gelişmiş aletlerin varlığı zorunludur. Ancak diyabet hastalarının çoğu birinci basamakta izlendiği için doğru sonuç veren basit, kolayca uygulanabilen, güvenilir ve ekonomik tarama yöntemleri gerekmektedir. Son yıllarda bu alanda gelişme kaydedilmiştir ve idrarda albümin ve kreatinin düzeylerini ölçen, daha kolay, daha az zaman alan ve özellikle

yoğun çalışma ortamlarında yararlı olan yeni bazı yöntemlerin geçerliliği araştırılmış ve hemen sonuç verme üstünlüğü yanında, duyarlılık ve özgüllük açısından bu testlerin mükemmel düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Micral II test çubukları ve mikroalbumintest bunlara örnek olup, hasta başında uygulanabilen basit, hızlı sonuç veren, yinelenebilirlik özelliğine sahip ve doğru kullanıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek (>%90) testlerdir (87).

3. MATERYAL VE METOD

Hasta seçimi ve değerlendirmesi

Bu çalışma; Kasım 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 16–85 yaş arası toplam 200 hasta arasında yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, aile anamnezi, kronik bir hastalık olup olmadığı kaydedildi. Fizik muayenede tansiyon, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMİ) kaydedildi. Tam kan, idrar analizi, üre, kreatinin, albümin, total protein, Na, K, Ca, P, lipid değerleri, ferritin, CRP düzeyleri çalışıldı. Transferin saturasyon indeksleri hesaplandı. Nefropati açısından 24 saatlik idrarda protein/kreatinin düzeyi ve mikroalbüminüri çalışıldı. İdrarda protein değeri turbidimetrik yöntem ile bakıldı. Bu yöntemde benzethonium klorid ile proteinler denatüre edilerek ince bir süspansiyon elde edildi. Turbidimetrik olarak 404 nm’de proteinler kantitatif olarak ölçüldü. Mikroalbüminüri 24 saatlik idrar biriktirilerek merkez laboratuvarında DADE BEHRİNG cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülüyle hesaplandı. Evre 4 ve Evre 5’teki hastaların kullandıkları ilaçlar (antihipertansif, antifosfat ve antipotasyum tb) kaydedildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Nefrotik sendrom tanılı hastalar
2. Çalışmanın sonucunu etkileyebilecek önemli hastalığı olanlar(malignite, psikiyatrik bozukluklar, immünolojik hastalığı olanlar v.s.)
3. 16 yaşından küçük veya 85 yaşından büyük olan hastalar

İstatiksel incelemeler

Çalışmada elde edilecek sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası bağımsız ve bağımlı verilerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi, bağımlı parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson’s correlation testi kullanıldı. Veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4.BULGULAR

Toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 72'si erkek (% 36), 128'i kadın (% 64) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların etiyojik dağılımları Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14: Hastaların etiyojik dağılımı

ETİYOLOJİ	SIKLIK	YÜZDE(%)
Saptanamayanlar	116	58
DM	35	17,5
HT	33	16,5
Ürolojik nedenler	2	1
Polikistik böbrek hastalığı	2	1
Glomerülonefrit	1	0,5
Bilinmeyen	11	5,5

Hastaların evrelere göre sayısal dağılımının, genel dağılıma uygun olarak dağıldığı saptandı ve en az hastanın evre 5 grubunda olduğu gözlemlendi. Hastalara ileri tetkik yapılmamasından dolayı etiyojisi saptanamayanların oranı % 58 gibi yüksek bir değerde bulundu. Etiyojisi saptananların büyük bir kısmını ülkemizde KBH etiyojisinde olduğu gibi DM ve HT oluşturmakta idi. Etiyojisi saptanamayanların % 81,7'si evre 1 grubundaydı. Tablo 15'te evrelere göre etiyojik dağılım gösterildi.

Tablo 15: Evrelere göre etiyojik dağılım

Etiyoloji	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
Saptanamayanlar	85 (81,7)	28 (58,3)	2 (6,3)	1 (9,1)	-	< 0,001
DM	14 (13,5)	12 (25,0)	5 (15,6)	4 (36,4)	-	
HT	5 (4,8)	8 (16,7)	14 (43,8)	2 (18,2)	4 (80,0)	
Ürolojik nedenler	-	-	-	1 (9,1)	1 (%20)	
PKBH	-	-	1 (3,1)	1 (9,1)	-	
Glomerülonefrit	-	-	-	1 (9,1)	-	
Bilinmeyen	-	-	10 (31,8)	1 (9,1)	-	
Toplam (n)	104	48	32	11	5	

Hastaların evreleri ilerledikçe proteinüri miktarlarında artış tespit edildi (**p <0,001**). Anlamlı proteinüri evre 1'de % 3,8 oranında tespit edilirken evre 5'te % 20 olarak tespit edildi. Nefrotik düzeyde proteinüri evre 1, evre 2, evre 3'te görülmezken evre 4'te % 27,3 ve evre 5'te % 20 olarak saptandı. Evrelere göre proteinüri dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Evrelere göre proteinüri dağılımı

Parametreler	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
0	65 (62,5)	24 (50)	10 (31,3)	2 (18,2)	-	< 0,001
1	35 (33,7)	22 (45,8)	19 (59,4)	5 (45,5)	3 (60)	
2	4 (3,8)	2 (4,2)	3 (9,4)	1 (9,1)	1 (20)	
3	-	-	-	3 (27,3)	1 (20)	

0: Kabul edilebilir

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Hastaların evresi ilerledikçe proteinüri miktarlarında olduğu gibi albüminüri miktarlarında da artış tespit edildi ($p < 0,001$). Evrelere göre albüminüri dağılımı Tablo 17’de gösterildi.

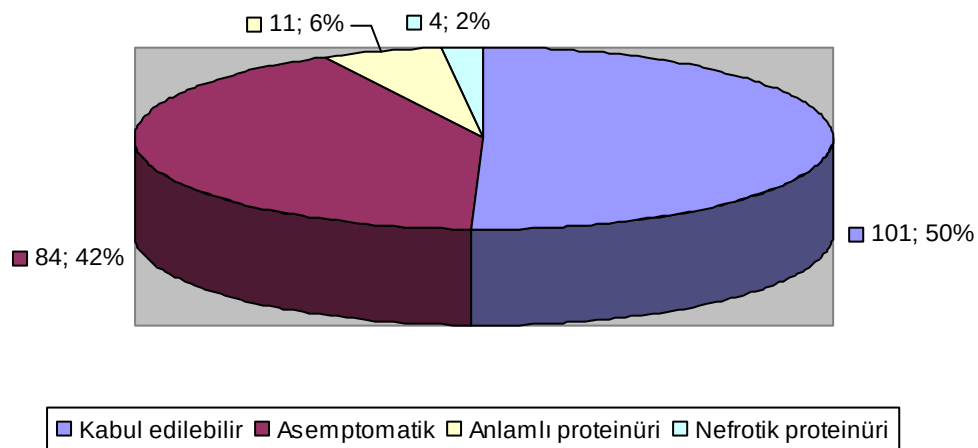
Tablo 17: Evrelere göre albüminüri dağılımı

Parametreler	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
0	79 (76)	33 (68,8)	18 (56,3)	6 (54,5)	-	< 0,001
1	24 (23,1)	14 (29,2)	12 (37,5)	1 (9,1)	4 (80)	
2	1 (1)	1 (2,1)	2 (6,3)	4 (36,4)	1 (20)	

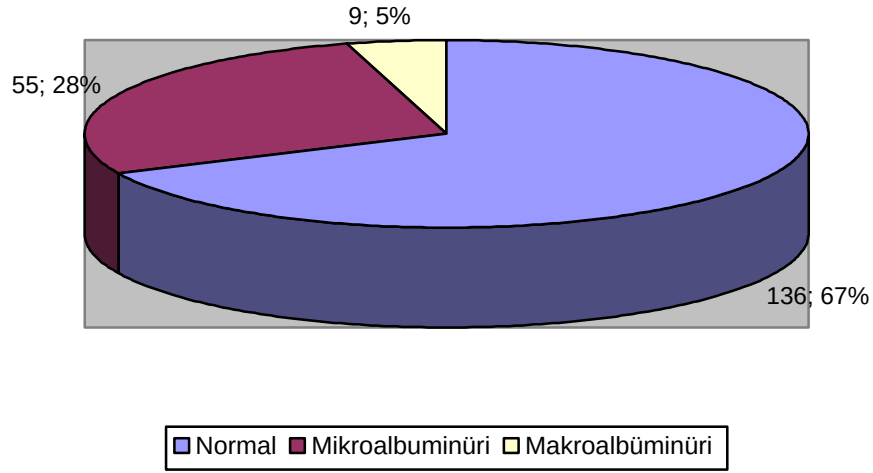
0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Şekil 1: Hastaların proteinüri dağılımı

Şekil 2: Hastaların albüminüri dağılımı



Evre 1 ile Evre 5 arasında yaş, SKB, DKB ve GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.125$). Demografik bulgular, kan basıncı ve GFR ölçümleri Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18: Evrelere göre hastaların demografik özellikleri, kan basınçları ve GFR ölçümleri

Parametreler	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
Cins E/K	34/70	20/28	12/20	6/5	0/5	0,125
Yaş	33,17±14,40	50,54±15,25	49,21±16,88	55,63±13,86	44,40±23,8	< 0,001
SKB	124,56±8,30	127,18±10,41	131,87±9,56	127,72±7,86	136,0±6,51	< 0,001
DKB	74,85±6,32	75,62±7,69	80,62±7,15	79,09±7,68	80,0±7,90	0,001
GFR	112,58±18,03	76,72±7,65	49,21±6,99	21,87±1,99	12,0±1,87	< 0,001

Hastaların bakılan biyokimyasal parametrelerinden üre, kreatinin, potasyum, kalsiyum açısından fark bulunurken ($p < 0,001$) diğer parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Evreler arasında üre ve kreatininde saptanan anlamlı farklılık KBH’nın ilerleyici geri dönüşümsüz fonksiyon kaybına bağlandı. Potasyum evre 4-5’te normal referans aralığında olmasına rağmen evre 1 ile evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Bu değer normal referans aralığında olması hastaların antipotasyum granül kullanmasına bağlandı. Fosfor açısından farklılık çıkmamasının nedeni Evre 1, Evre 2 ve Evre 3’te fosfor metabolizmasının henüz bozulmaması ile birlikte, Evre 4 ile Evre 5’teki hastaların fosfor bağlayıcı tedavi almalarına bağlandı. Biyokimyasal parametreler tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19: Evrelere göre hastaların biyokimyasal özellikleri

Parametreler	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
Üre	26,80±14,59	32,04±8,83	53,84±14,59	95,27±26,45	122,0±11,15	< 0,001
Kreatinin	0,72±0,09	0,92±0,17	1,39±0,24	2,81±0,35	4,48±0,84	< 0,001
Na	139,57±2,13	139,58±2,24	139,65±2,04	139,81±5,38	140,40±3,20	0,960
K	4,08±0,33	4,11±0,36	4,55±0,39	4,31±0,64	4,70±0,84	< 0,001
Ca	9,38±0,53	9,46±0,42	9,33±0,56	9,18±0,37	8,12±1,14	< 0,001
P	3,94±3,71	3,47±0,65	3,70±0,61	3,93±0,55	4,62±1,15	0,835
Tprot	7,49±0,57	7,66±0,45	7,63±0,52	7,70±0,57	7,14±0,73	0,103
Alb	4,0±0,53	3,98±0,41	3,84±0,28	4,01±0,44	3,52±0,31	0,105
KOL	174,21±41,87	187,06±38,95	189,09±45,35	194,45±28,14	190,40±64,42	0,179
HDL	52,30±11,69	50,68±13,13	52,50±13,11	52,81±11,99	47,80±7,19	0,863
LDL	100,0±34,64	108,39±33,0	103,96±37,02	118,36±25,41	115,60±45,32	0,329

Hastaların hemoglobin ve CRP değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken (**p < 0,001**) ferritin, TSİ arasında fark tespit edilmedi (Tablo 20).

Tablo 20: Evrelere göre Hastaların hematolojik özellikleri ve CRP değerleri

Parametreler	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Evre 5 n(%)	P
CRP	0.79±0.75	2.55±1.19	0.52±0.25	4.76±3.10	0.98±0.38	0,006
Ferritin	106,31±60,91	97,41±72,85	61,28±41,11	80,27±54,32	81,60±67,41	0,905
TSİ	27,56±16,10	28,39±17,60	28,78±12,83	25,72±15,49	20,40±22,19	0,839
Hemoglobin	13,40±1,78	14,18±1,45	13,27±1,68	12,90±1,71	10,82±1,62	< 0,001

Yaptığımız çalışmada yaş arttıkça proteinüri miktarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi (**p=0,017**). Proteinüri ile yaş arasındaki ilişki tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21: Proteinüri ile yaş arasındaki ilişki

Proteinüri	Yaş		P
	16–59	60–85	
0	85 (%52,8)	15 (%38,5)	0,017
1	66 (%41)	17 (%43,6)	
2	9 (%5,6)	4 (%10,3)	
3	1 (%0,6)	3 (%7,7)	
Toplam	161	39 (%100)	

0: Kabul edilebilir

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Proteinüri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,580). Tablo 22’de proteinüri ile cinsiyet arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 22: Proteinüri ile cinsiyet arasındaki ilişki

Proteinüri	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
0	34 (%47,2)	66 (%51,6)	0,580
1	33 (%45,8)	50 (%39,1)	
2	3 (%4,2)	10 (%7,8)	
3	2 (%2,8)	2 (%1,6)	
Toplam	72 (%100)	128 (%100)	

0: Kabul edilebilir

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Hastalarımızda kan basıncı ile proteinüri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (**p=0,006**). Tablo 23'te proteinüri ile kan basıncı arasındaki ilişki verildi.

Tablo 23: Proteinüri ile kan basıncı arasındaki ilişki

Proteinüri	Kan Basıncı			P
	Normal	Pre HT	Evre 1 HT	
0	14 (%66,7)	74 (%51,0)	12 (%35,3)	0,006
1	7 (%33,3)	60 (%41,4)	16 (%47,1)	
2	-	8 (%5,5)	5 (%14,7)	
3	-	3 (%2,1)	1 (%2,9)	
Toplam	21 (%100)	145 (%100)	34 (%100)	

0: Kabul edilebilir

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Proteinüri ile kreatinin seviyesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (**p<0,001**). Kreatinin düzeyi yükseldikçe proteinüri miktarlarında artış gözlemlendi. Proteinüri ile kreatinin arasındaki ilişki Tablo 24'te gösterildi.

Tablo 24: Proteinüri ile kreatinin arasındaki ilişki

Proteinüri	Kreatinin		P
	<1,2 mg/dl	≥1,2 mg/dl	
0	89 (%55,6)	11 (%27,5)	<0,001
1	62 (%38,8)	21 (%52,5)	
2	9 (%5,6)	4 (%10,0)	
3	-	4 (%10,0)	
Toplam	160 (%100)	40 (%100)	

0: Kabul edilebilir

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Proteinüri ile hemoglobin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi (**p=0,166**). Tablo 25'te proteinüri ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki verildi.

Tablo 25: Proteinüri ile hemoglobin arasındaki ilişki

Proteinüri	Hemoglobin		P
	<12 g/dl	≥12 g/dl	
0	15 (%41,7)	85 (%51,8)	0,166
1	18 (%50,0)	65 (%39,6)	
2	1 (%2,8)	12 (%7,3)	
3	2 (%5,6)	2 (%1,2)	
Toplam	36 (%100)	164 (%100)	

0: Kabul edilebilir

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Yaptığımız çalışmada proteinüri ile CRP arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (**p<0,001**). İnflamasyon belirteci olan CRP düzeyinde artış tespit edilen kronik böbrek hastalarında proteinüri miktarlarında anlamlı yükselme saptandı. Tablo 26’da proteinüri ile CRP arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 26: Proteinüri ile CRP arasındaki ilişki

Proteinüri	CRP		P
	<0,5 mg/dl	≥0,5 mg/dl	
0	82 (%61,2)	18 (%27,3)	<0,001
1	47 (%35,1)	36 (%54,5)	
2	5 (%3,7)	8 (%12,1)	
3	-	4 (%6,1)	
Toplam	134 (%100)	66 (%100)	

0: Kabul edilebilir

1 : > 150 asemptomatik proteinüri

2 : > 1 gr anlamlı proteinüri

3: Nefrotik proteinüri

Yaptığımız çalışmada albüminüri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,080). Tablo 27’de albüminüri ile yaş arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 27: Albüminüri ile yaş arasındaki ilişki

Albüminüri	Yaş		P
	16–59	60–85	
0	112 (%69,6)	24 (%61,5)	0,080
1	45 (%28)	11 (%28,2)	
2	4 (%2,5)	4 (%10,3)	
Toplam	161 (%100)	39 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Çalışmamızda albüminüri ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı (p=0,929). Tablo 28’de albüminüri ile cinsiyet arasındaki ilişki verildi.

Tablo 28: Albüminüri ile cinsiyet arasındaki ilişki

Albüminüri	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
0	50 (%69,4)	86 (%67,2)	0,929
1	19 (%26,4)	37 (%28,9)	
2	3 (%4,2)	5 (%3,9)	
Toplam	72 (%100)	128 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Hastalarımızın kan basıncı ile albüminüri seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (**p=0,006**). Tablo 29’da albüminüri ile kan basıncı arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 29: Albüminüri ile kan basıncı arasındaki ilişki

Albüminüri	Kan Basıncı			P
	Normal	Pre HT	Evre 1 HT	
0	18 (%85,7)	101 (%69,7)	17 (%50)	0,006
1	3 (%14,3)	38 (%26,2)	15 (%44,1)	
2	-	6 (%4,1)	2 (%5,9)	
Toplam	21 (%100)	145 (%100)	34 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Çalışmamızda albüminüri ile kreatinin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (**p<0,001**). Hastaların kreatinin düzeyi arttıkça albüminüri miktarlarında artış saptandı. Tablo 30’da albüminüri ile kreatinin arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 30: Albüminüri ile kreatinin arasındaki ilişki

Albüminüri	Kreatinin		P
	<1,2 mg/dl	≥1,2 mg/dl	
0	114 (%71,3)	22 (%55,0)	<0,001
1	44 (%27,5)	12 (%30,0)	
2	2 (%1,3)	6 (%15,0)	
Toplam	160 (%100)	40 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Albüminüri ile hemoglobin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi (**p=0,788**). Tablo 31’de proteinüri ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki verildi.

Tablo 31: Albüminüri ile hemogloblin arasındaki ilişki

Albüminüri	Hemogloblin		P
	<12 g/dl	≥12 g/dl	
0	23 (%63,9)	113 (%68,9)	0,788
1	11 (%30,6)	45 (%27,4)	
2	2 (%5,6)	6 (%3,7)	
Toplam	36 (%100)	164 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

Çalışmamızda albüminüri ile CRP arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,001$). CRP düzeyinde artış tespit edilen hastalarda albüminüri miktarlarında anlamlı yükselme saptandı. Tablo 32’de proteinüri ile CRP arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 32: Albüminüri ile CRP arasındaki ilişki

Albüminüri	CRP		P
	<0,5 mg/dl	≥0,5 mg/dl	
0	105 (%78,4)	31 (%47)	< 0,001
1	28 (%20,9)	28 (%42,4)	
2	1 (%0,7)	7 (%10,6)	
Toplam	134 (%100)	66 (%100)	

0: Normal

1: Mikroalbüminüri

2: Makroalbüminüri

GFR ile proteinüri ve mikroalbüminüri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 33).

Tablo 33: GFR, proteinüri ve albüminüri arasındaki korelasyon

<u>Parametreler</u>	<u>r</u>	<u>p</u>
GFR & Proteinüri	- 0.362	< 0,001
GFR & Albuminüri	- 0.335	< 0,001

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, mutlak nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla SDBY'liğine götüren pek çok etiyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle GFH < 60 ml/dk'da komplikasyonlar başlamakla beraber genellikle semptomsuzdur. GFH < 30 ml/dk olduğunda özgül olmayan belirtiler görülür.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yüksek morbidite ve mortalitesi, bireylerin yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemesi, yüksek tanı ve tedavi maliyeti ve topluma getirdiği yük nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) hem insidansı, hem de prevalansı son yıllarda giderek artma göstermiştir. Geleceğe dönük projeksiyonlar 2010 yılında dünyada sürekli diyaliz programında olan hasta sayısının iki milyonu ve toplam maliyetin de bir trilyon doları aşacağını göstermektedir.

KBH'nın hem tanısı, hem de tedavisinde geç kalınmaktadır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde hastalar asemptomatik olabildiği için tanı konulamamakta ve bu nedenle etkin tedaviye geç başlanmaktadır. Erken evrelerde tanı konulması ile hem KBH'ya özgün genel önlemler, hem de altta yatan ya da eşlik eden hastalıklara yönelik tedavi yaklaşımları ile hastalığın ileri evrelere doğru seyri yavaşlatılabilmektedir. Ancak bunun sağlanabilmesi için toplumda yaşam biçimi değişikliklerine yol açacak ve hastalığın tedavisinden çok önlenmesine dayalı, ulusal ölçekte uygulanacak bir hastalık yönetimi modeli oluşturulmalıdır. Ülkemizde henüz böyle bir yaklaşım uygulanmamaktadır.

Proteinüri tek başına böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur. Fazla protein alımının GFH'nı artırıp proteinüriyi şiddetlendirerek uzun dönemde glomerüloskleroze yol açtığı deneysel çalışmalarda ve insanlarda gösterilmiştir. Proteinüri böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olan bağımsız risk faktörlerinden biridir (96,97). Bu proteinürinin direk tübülotoksik ve böbrek parankiminde inflamasyon, apoptozisi uyarıcı etkileri, glomerül içi basıncı artırması ile ilişkilidir (96,98). Protein kısıtlamasına ek olarak yapılan RAS blokajında etkin olarak proteinüriyi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (99).

Mikroalbuminüri üriner albumin atılımı glomerül geçirgenliğini yansıtır ve idrardaki albumin atılımının artması renal hasarın arttığının göstergesidir. Günde 30–300 mg albuminin idrarla atılması olarak tanımlanan mikroalbuminüri, renal hasarın ve proteinüri ile birlikte ilerleyici renal yetersizliğin erken dönem belirteçidir. Mikroalbuminüri, genellikle renal glomerüller, daha az olarak da tübülointerstisyel disfonksiyonu gösterir (100).

Winocour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20–65 yaşlarındaki beyazlarda mikroalbüminüri prevalansı % 2,2 ve 65–74 yaş arası ile Amerika’da yaşayan 25–64 yaş arası Meksikalılarda % 13–20 oranında bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda 16–59 yaş arası hastalarda anlamlı proteinüri oranı % 5,6 ve mikroalbüminüri oranı % 28 olarak saptandı. 60–85 yaş arası hastalarımızda anlamlı proteinüri oranı % 10,3 ve mikroalbüminüri oranı % 28,2 olarak tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda yaş ile proteinüri ($p=0,017$) arasında anlamlı fark tespit edilirken yaş ile mikroalbüminüri ($p=0,080$) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Metcalf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel topluluk içinde mikroalbüminüri sıklığı Avrupalılarda % 2–10, Avrupalı olmayanlarda % 8–28 değerleri bildirilmiştir (102). Haffner ve ark. Meksika kökenli Amerikalılarda mikroalbüminüri prevalansını % 13 olarak rapor etmişlerdir (103). Türkiye’de KBH’nın yaygınlığının tespit edilmesi amacıyla Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen 23 ilde yaklaşık 2,5 yıl içinde tamamlanan CREDIT çalışmasında (Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması Chronic REnal Disease In Turkey - CREDIT) KBH’nın bulgularından biri olan idrarda düşük düzeyde albumin atılımı (mikroalbüminüri) toplumun % 10,2’sinde, yani yaklaşık her 10 kişiden birinde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bütün hastalarımızda anlamlı proteinüri oranı % 5,5 ve mikroalbüminüri oranı % 27,5 olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaların evreleri ilerledikçe proteinüri miktarlarında artış tespit edildi ($p < 0,001$). Anlamlı proteinüri evre 1’de % 3,8 oranında tespit edilirken evre 5’te % 20 olarak tespit edildi. Nefrotik düzeyde proteinüri evre 1, evre 2, evre 3’te görülmezken evre 4’te % 27,3 ve evre 5’te % 20 olarak saptandı. Evre 5’te evre 4’e göre nefrotik proteinürinin düşük çıkmasının nedeni hastaların antiproteinürik tedavi almaları ve böbreklerin fibrozise doğru gidişinin göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek fonksiyonları bozuldukça asidoz, malnütrisyon, oksidatif stres, genetik özellikler gibi birçok faktörün etkisi ile inflamasyon gelişmekte ve CRP, IL- 6 düzeyleri yükselmektedir (104). Panichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3–4 KBH’da CRP 2,7–4 mg/dL düzeylerinde değiştiği bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda evre 3 KBH’da CRP düzeyi $0,52 \pm 0,25$ mg/dl ve evre 4 KBH’da $4,76 \pm 3,10$ mg/dl olarak saptandı. Gomes M.B. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akut faz proteini olan CRP’nin mikroalbüminüri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda da hastaların CRP düzeyleri ile mikroalbüminüri seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,001$).

Hipertansiyon sıklığı giderek artan halk sağlığını tehdit eden oldukça önemli hastalıklardan birisidir. Toplumda hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artma

göstermektedir. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde hipertansiyon prevalansının erkeklerde % 36 kadınlarda ise % 49 olduğu bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda bütün hastalarda hipertansiyon prevalansı % 16,5 olarak saptandı. Hastalarımızda hipertansiyon prevalansının düşük olmasının nedenini etiyolojisi saptanamayan hastaların yüzdesinin fazla olmasına bağladık.

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, hipertansif bireylerin büyük bir kısmında renal fonksiyon kaybı ve mikroalbüminüri varlığını göstermiştir. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların % 6'sı ile % 40'ında mikroalbüminüri tesbit edilmiş ve bunun kardiovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108). Başka bir çalışmada hipertansif hastalığı olanlarda mikroalbüminüri % 17 oranında görülmüştür (109,110). Bizim çalışmamızda normotansif hastalarda anlamlı proteinüri tespit edilmezken prehipertansiyonu olanlarda % 5,5 ve evre 1 hipertansiflerde % 14,7 oranında tespit edildi. Çalışmamızda mikroalbüminüri normotansif hastalarda % 14,3 oranında, prehipertansif hastalarda % 26,2 oranında ve evre 1 hipertansif hastalarda % 44,1 oranında saptandı. Ayrıca çalışmamızda kan basıncı ile proteinüri ($p=0,006$) ve albüminüri ($p=0,006$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi.

Böbrek hastalarında GFH 60 ml/dakika altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan sorundur (111). Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması ve böbreklerden eritropoetin (EPO) üretiminin azalması ile beraber eritropoetine kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir (112). Literatürde anemi ile albüminüri arasındaki ilişki konusunda çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile proteinüri ($p=0,166$) ve albüminüri ($p=0,788$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Collins ve ark. Pasifik adalarından Nauru populasyonunda mikroalbüminüri prevalansını erkeklerde % 26, bayanlarda % 30 olarak bulmuşlardır (113). Bizim çalışmamızda erkek hastalarda mikroalbüminüri prevalansı % 26,4 bayanlarda % 28,9 oranında saptandı. Çalışmamızda cinsiyet ile proteinüri arasında ($p=0,580$) ve albüminüri arasında ($p=0,929$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamızda kreatinin düzeyi ile proteinüri ($p<0,001$) ve albüminüri ($p<0,001$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Kreatinin düzeyi yükseldikçe proteinüri ve mikroalbüminüri miktarlarında artış saptandı.

6. ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı sıklıkla ilerleyici bir süreçtir. Mikroalbuminüri nefropati taramasında önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. Glomerül geçirgenliğini yansıtır ve idrardaki albumin atılımının artması renal hasarın arttığının göstergesidir. Çalışmamızda KBH evrelerinde mikroalbuminüri sıklığı ve ilişkili olduğu risk faktörlerini araştırmayı planladık.

Materyaller ve Metodlar: Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 16–85 yaş arası 72’si erkek (% 36), 128’i kadın (% 64) toplam 200 hasta arasında yapıldı. Hastalardan biyokimyasal, hormonal, hematolojik parametreler için kan örnekleri alındı. Nefropati tayini açısından 24 saatlik idrarda protein, kreatinin ve mikroalbuminüri düzeyi çalışıldı. Hastaların glomerüler filtrasyon hızları MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 104’ü (% 52) evre 1, 48’i (% 24) evre 2, 32’si (% 16) evre 3, 11’i (% 5,5) evre 4, 5’i (% 2,5) evre 5 grubundaydı. Evreler ile proteinüri ve mikroalbuminüri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların % 5,5’inde anlamlı proteinüri, % 27,5’inde mikroalbuminüri tespit edildi. Hastaların evrelere göre demografik özelliklerinden yaş ($p<0,001$), sistolik kan basıncı ($p<0,001$), diastolik kan basıncı ($p<0,001$), glomerüler filtrasyon değerleri ($p<0,001$) arasında anlamlı fark bulunurken cinsiyet ($p=0,125$) arasında anlamlı fark bulunmadı. Evreler arasında biyokimyasal parametrelerden üre ($p<0,001$), kreatinin ($p<0,001$), potasyum ($p<0,001$), kalsiyum ($p<0,001$) açısından fark bulunurken sodyum ($p=0,960$), fosfor ($p=0,835$), T.protein ($p=0,103$), albumin ($p=0,105$), lipid profilleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların hematolojik parametrelerinden hemoglobin ($p<0,001$) değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken ferritin ($p=0,905$) ve TSİ ($p=0,839$) arasında fark tespit edilmedi. Evreler arasında akut faz proteini olan CRP düzeyi ($p=0,006$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Hastalarımızda proteinüri ile yaş, kan basıncı, kreatinin ve CRP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken cinsiyet ve hemoglobin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Mikroalbuminüri ile kan basıncı, kreatinin ve CRP düzeyi arasında pozitif ilişki saptanırken yaş, cinsiyet ve hemoglobin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. GFH ile proteinüri ve mikroalbuminüri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: KBH ilerledikçe hastalarda mikroalbuminüri ve proteinüri artmaktadır. Hem proteinüri hem de mikroalbuminüri ile kan basıncı, kreatinin ve CRP arasında pozitif ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Mikroalbuminüri, Kreatinin, Kan Basıncı

7. SUMMARY

Aim: Chronic kidney disease (CKD) is a progressive process. Microalbuminuria may be used as an important marker for screening of nephropathy. It reflects the glomerular permeability and increased urinary albumin excretion indicates that renal damage is worsening. We aimed to evaluate the frequency of microalbuminuria in CKD stages and related risk factors.

Materials and Methods: 200 patients who admitted to outpatients clinic of internal medicine in Medicine Faculty Hospital, Dicle University were enrolled into the study (n=72, 36% men and n=128, 64% women). The ages of patients were ranged 16 to 85. Blood samples were collected from patients for biochemical, hormonal and hematological parameters. To determine nephropathy, protein, creatinine and microalbuminuria levels were studied in 24 hours urine. Glomerular filtration rate was estimated using MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula.

Result: 104(% 52) of patients were in stage 1, 48(% 24) in stage 2, 32(%16) in stage 3, 11(% 5,5) in stage 4 and 5(% 2,5) in stage 5. There was statistical significant correlation between proteinuria, microalbuminuria and stages ($p<0,001$). %5,5 of the patients had significant proteinuria, and %27,5 of the patients had microalbuminuria. According to stages statistically significant differences were found between demographic features and age ($p<0,001$), systolic blood pressure ($p<0,001$), diastolic blood pressure ($p<0,001$) and glomerular filtration rate ($p<0,001$) of patients, but not between demographic features and gender ($p=0,125$). There were statistically significant differences between stages in levels of creatinine, ($p<0,001$) potassium ($p<0,001$) calcium ($p<0,001$) and urea ($p<0,001$), and there was no differences in levels of sodium ($p=0,960$), phosphorus ($p=0,835$), T.protein ($p=0,103$), albumin ($p=0,105$) and lipid profiles. In hematological assessment there was statistically significant difference in hemoglobin ($p<0,001$) values between stages, but no differences between levels of ferritin ($p=0,905$) and TSI ($p=0,839$). A statistically significant difference was found in CRP levels ($p=0,006$) which is an acute-phase reactant between stages. In correlation analysis there were statistically significant positive correlation between proteinuria and age, blood pressure, creatinine and CRP levels, while there was no correlation between age, gender and hemoglobin levels, and there was statistically significant negative correlation between GFR, proteinuria and microalbuminuria.

Conclusion: As CKD progresses, microalbuminuria and proteinuria rates increase. Statistically significant positive correlations were found between both proteinuria and microalbuminuria and between blood pressure, creatinine and CRP levels.

Keywords: Chronic kidney disease, Microalbuminuria, Creatinine, Blood pressure

8. KAYNAKLAR

1. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27(6):765–775.
2. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(1):43–52.
3. Viberti GG, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1: 1430–1426
4. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor of vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992; 92 (4–13) 85–125
5. Ganda O. Microalbuminuria: Worth screening for in early morning urine samples in diabetic, hypertensive and elderly patients *BMJ*. 1992;304:1196–1197
6. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2006;107:147–53.
7. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413–8.
8. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–60.
9. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444–54.
10. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513–1520.
11. Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(1): p. 1–12.
12. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31–41.

13. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461–70.
14. <http://www.renalreg.com/2004>
15. U.S. Renal Data System (USRDS):2004 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
16. USRDS. 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2003
17. Lacson E, Kuhlmann MK, Shah K, et al: Outcomes and economics of ESRF. In El Nahas AM (ed) :Kidney Disease in Developing Countries and Ethnic Minorities. New York, Taylor & Francis, 2005, pp 15–38.
18. US Renal DATA System, USRDS 2001. Annual Data Report, Atlas of End Stage Renal Disease in The US, in National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda MD, USA
19. EDTA Registry Centre Survey, 1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(6): 475–87.
20. Türk nefroloji derneği yayınları: Türkiye 2007 yılı Ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sistemi raporu
21. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444–54.
22. El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Feehally J (8eds). In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA: 843–856
23. Keith DS, Nichols GA, Gullion, et al: Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic disease in a managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–663
24. Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857–72.
25. Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008

26. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl 1): S1-S290
27. Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244–252.
28. Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(6):435–9.
29. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169–83.
30. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 3):S1-S92
31. Kalantar-Zadeh K:Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005: 18; 265–369
32. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al: Association of kidney fuction with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2002;162:1401–1408.
33. K/DOQI: Anemia Guidelines in VKD patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47 (Suppl 3): S1-S146
34. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1
35. Horina JH, Schwabegger G, Brussee H, Sauseng-Fellegger G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219–1222, 1993
36. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884–890, 1995
37. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478–485, 1989
38. Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 44: 208–214, 1993
39. Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA (ed): Death on

Hemodialysis: Preventable or Inevitable? 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp 121–141, 1994

40. Martinez I, Saracho R,ntenegro J, Lla F:The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hiperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29: 496–502.

41. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97: 2534–2540

42. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11: 970–976

43. Denda M, Finch J, Slatopolsky E:Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28: 596–602

44. . Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and CKD rats: The effect of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96: 1786–1793

45. Uribarri J, Douyon H et al. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* 1995;47(2):624–627

46. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988;34(2):278–87

47. Alpern RJ, Sakhaee K:The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3) S1-S201

48. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(6):1002–1009

49. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J*. 1997;43(3):246–50

50. Metrotta R, Kopple JD. Nutritional manegement of maintain dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutt* 2001;21: 343–372

51. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-inflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Derneği Dergisi*. 2005; 4; 160–165.

52. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutritioninflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int*. 2006
53. Gonick HC, Kleeman CR et al. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971;261(5):281–290.
54. Hsu CY, Chertow GM et al. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419–1425.
55. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62(1):1–9.
56. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134–42.
57. Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1) S80-S84
58. Synder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17: 365–370
59. Schmidt A, Luger A, Horl WH: Sexuel hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 368–371
60. Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chroniv Kidney Dis* 2004;11:337–341
61. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med* 1993;122(1):16–26
62. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163(12):1417–1429.
63. Rennke, HG, Anderson, S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: *Renal Pathology*, Tisher, CC, Brenner, BM (Eds), Lippincott, Philadelphia 1989; 43–66.
64. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* 1992;42(1):148–60
65. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994;45:S58–63.
66. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994;75(5):844–853.

67. Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: *clinical implications Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1351–1354.
68. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):16–20.
69. Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens Suppl* 2002;20(3):S45–53.
70. Chen J, Chen JK. Role of EGF Receptor Activation in Angiotensin II-Induced Renal Epithelial Cell Hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(6):1615–23
71. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994;46(3):910–920.
72. Grone EF, Grone HJ. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(8):424–425
73. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987;32(5):671–677.
74. Rubin R, Silbiger S, et al. Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension* 1994;23(1):92–95.
75. Rovin BH, Tan LC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 1993;43(1):218–25.
76. Keane WF, O'Donnell MP, et al. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(2):187–194
77. Nath KA, Hostetter MK. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76(2):667–675.
78. Iseki K, Ikemiya Y. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):642–650.
79. Sanchez-Lozada LG, Tapia E Mild, et al. hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):237–247.
80. Chonchol M; Shlipak MG, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):239–47.
81. Obermayr RP, Temml C, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407–13.
82. Alfrey AC, Froment DH et al. Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 1989;36(5):753–759.

83. Aparicio M, Chauveau P et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):708–716.
84. Eardley KS, Zehnder D, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(7):1189–1197.
85. Kural A, Bozdayı AM, Kantaroğlu N. Mikroalbuminüri ve Klinik Önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1993;13(1):13–18
86. Decker T, Norgorad K et al. Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovascular Disease. *Diabetes Care* 1992 s:1181–1191
87. Mogensen CE. Mikroalbuminüri; Bir Uç Organ Hasarı Göstergesi. Science Press. Türkçesi Turgut yayıncılık. 2004 s:3–4
88. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology 9. edisyon, Türkçesi. W.B Sandes Company, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996 s:321–322
89. Yenice Ş, Müftüoğlu O, Yılmaz N, Yalı S. Diabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü (ön habercisi): Mikroalbuminüri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1992;12 (5):377–381
90. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A et al. Microalbuminuria in non-insulin dependent diabetes. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl 1): s:28–39
91. Mattack MB, Barnas DJ, Viberti G, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998;47: 1786–1792
92. Haneda M, Kikkawa R, Togava M et al. High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*.1992 jul-sep;6(3):181–5
93. Gaade P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393
94. Malitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ et al. American Diabetes Assosiation Position statement diabetic nephropthy. *Diabetes care* 2003;suppl 1:s:94–98
95. National Insitute for Clinical Excellence. Guidelines on renal disease management in type 2 diabetes. March 2002
96. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27(6):765–775.

97. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(1):43–52.
98. Eardley KS, Zehnder D, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1189–1197.
99. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(4):497–504.
100. Winocour PH. Microalbuminuria. *BMJ* 1992; 304: 1196–7.
101. Winocour PH, Harland JOE, Millar JP, et al. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis* 1992;93: 71–81.
102. Metcalf PA, Scragg RK. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. *J Diabetes Complic* 1994;8(3):157–63.
103. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K. İncipient nephropaty in Tip 1 (insülin dependent). *Diabetologia* 26–406–410.
104. Panichi V, Migliori M. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Nephron.* 2002;91(4):594–600
105. Panichi V, Migliori M et al. C-reactive protein and interleukin–6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failur. *Blood Purif.* 2000;18(3):183–90
106. Gomes MB, Nagueira VG. Acute-phase proteins and microalbuminuria among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin pract.* 2004 oct; 66(1): 31–9
107. Onat A, Sansoy V, Soydan __, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk eriskinlerinde kalp sağığı. __stanbul Türkiye,2003.
108. Pantremoli R, Nicolella C, Vianzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertansion. *Am J hypertans* 1998;11:430–8
109. Whelton PK, He J, Apel LJ, et al: Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 2002;288:1882–1888
110. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–1252.

111. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504–510
112. Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401–1408.
113. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G. Microalbuminuria in non-insulin dependent diabetes higher frequency in Indian Br. Med. J. 196: 462–64. 1988.